

**Untersuchungen von Psychopharmaca hinsichtlich
ihrer Blut- und Urinkonzentrationen bei
therapeutischer, toxischer und letaler Dosis**

von

Mir Bagher Chamsa

aus

Teheran/Iran

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

**Untersuchungen von Psychopharmaca hinsichtlich
ihrer Blut- und Urinkonzentrationen bei
therapeutischer, toxischer und letaler Dosis**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Mir Bagher Chamsa
aus
Teheran/Iran

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch
Referent: Prof. Dr. Dr. M. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 27. 6. 1972

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A) Einleitung	1
B) Problemstellung	3
C) Hauptteil	4
I. Amitriptylin	4
II. Amitriptylin	7
III. Dibenzepin	10
IV. Flurazepamhydrochlorid	16
V. Medazepam	21
VI. Oxazepam	27
VII. Prazepam	30
VIII. Protriptylin	38
IX. Tranlycyprominsulfat	44
D) Zusammenfassung	50
E) Literatur	52

Untersuchungen von Psychopharmaca hinsichtlich ihrer Blut- und Urinkonzentrationen bei therapeutischer, toxischer und letaler Dosis.

A) Einleitung

Das Effektivitätsdenken und das Streben nach sozialem Weiterkommen als Kennzeichen einer modernen Gesellschaft führen nicht selten zu erheblichen psychischen Alterationen, die wiederum dem psychosomatischen Formenkreis zugehörige Erkrankungen auszulösen vermögen.

Als Beispiel hierfür seien die emotionellen Spannungen als pathogenetischer Teilfaktor der Ulcuse Entstehung genannt.

Die Kenntnis dieses Mechanismus zog die Entwicklung der Psychopharmaca nach sich, zentralwirkende Substanzen, die menschliches Verhalten beeinflussen können.

Über derartige Substanzen wurde vorwiegend in den letzten 20 Jahren mit großem Erfolg gearbeitet, wobei nach tierexperimenteller Grundlagenforschung die Anwendung auf den Menschen erfolgte.

Bei Festsetzung der therapeutischen und toxischen Dosis eines Medikamentes dienten neben klinischem Befund laufende Kontrollen der Urin- und Blutkonzentrationen, die vorwiegend abhängig sind von Art und Menge der applizierten Substanz und dem Zeitraum zwischen Einnahme und Untersuchung.

Bei Berücksichtigung der individuell unterschiedlichen Reaktion des Menschen auf ein bestimmtes Medikament wird klar, daß sich die Begriffe therapeutisch und toxisch nicht immer exakt gegeneinander abgrenzen lassen und sich häufig überlappen.

Eine der Hauptgefahren bei länger dauerndem Gebrauch von Psychopharmaca liegt in starker Gewohnheitsbildung, wobei es bis zu psychischer und physischer Abhängigkeit kommen kann.

Die Gefahr ist besonders bei den Opiaten gegeben, jedoch auch bei den Euphorica und Halluzinogenen.

Ein solcher Drogenmißbrauch führt häufig zu Vergiftungen des Gesamtorganismus, zu einem akuten bedrohlichen Zustand.

Bei einem derartigen Ereignis kann nur dann eine optimale Behandlung durch den Arzt eingeleitet werden, wenn dieser neben der Schwere der Vergiftung die Substanz und die aufgenommene Dosis kennt.

Dazu bedarf es neben Anamnese, klinischem Befund, Mageninhaltuntersuchungen qualitativer und quantitativer Blut- und Urinanalysen.

Chemische Untersuchungen im Zusammenhang mit Vergiftungen befaßten sich vorwiegend mit der Analyse von Mageninhalt und Urin, während die Bestimmung des Blutspiegels seltener erfolgte. Die Erklärung hierfür liegt darin, daß bei der Mehrzahl der Vergiftungen die Konzentration des betreffenden Medikamentes im Mageninhalt und Urin wesentlich höher ist als im Blut.

Der Blutspiegel eines Medikamentes kann bei qualitativer Kenntnis der aufgenommenen Substanz mit empfindlichen Analysenverfahren bestimmt werden. Durch den Fortschritt in der Laboratoriumsdiagnostik bestehen hierbei keine größeren Schwierigkeiten. Seine Kenntnis kann bei Überdosis, Vergiftung, Sucht usw. wichtige Hinweise geben.

Winek (1971) macht folgende Einteilung:

Therapeutischer Blutspiegel:

Konzentration eines Medikamentes im Blut, Serum oder Plasma nach Aufnahme einer therapeutischen Dosis.

Toxischer Blutspiegel:

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes im Blut, Serum oder Plasma, die bei Auftreten ernsthafter Intoxikationssymptome gefunden werden.

Tödlicher Blutspiegel:

Konzentration eines Medikamentes oder Giftes in Blut, Serum oder Plasma, die in Zusammenhang mit Todesfällen beobachtet wurde, oder die so hoch über dem bekannten therapeutischen und toxischen Spiegel liegt, daß angenommen werden muß, daß sie nur in Zusammenhang mit tödlichen Vergiftungen auftreten kann.

B) P r o b l e m s t e l l u n g :

Die folgende Arbeit befaßt sich mit Arbeiten über Psychopharmaca aus der Literatur der letzten 10 Jahre. Es soll durch Vergleich von Blut- und Urinspiegel bei therapeutischer, toxischer und letaler Dosis eines Medikamentes dazu beigetragen werden, derartige Vergiftungen möglichst schnell zu erkennen, um sie optimal behandeln zu können.

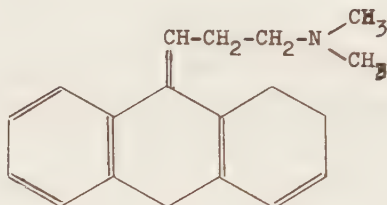
C) Hauptteil:

I. Amitriptylin

Überleben einer massiven Amitriptylin-Überdosierung

(Oreopoulos 1968)

Allgemeines:



Amitriptylin

10,11-Dihydro-5(3-dimethyl-aminopropylinden)
5H-dibenzo(a,d)cyclohepten

Amitriptylin wird unter dem Namen LAROXYL als Psychopharmacon in der Therapie verwendet.

Vergiftungsfall:

Es handelte sich um eine 70jährige Frau, die unter Depressionen litt. Sie hatte 100 Tabletten Amitriptylin (2500 mg) eingenommen und wurde 2 bis 3 Stunden später in die Klinik eingeliefert. Es wurde sofort eine Magenspülung durchgeführt.

Sie war comatös und hypothermisch. Der Blutdruck war niedrig und die Atmung flach. Die Sehnenreflexe waren normal und die Pupillen reagierten auf Licht.

Da die aufgenommene Dosis derart groß war, wurde eine Peritonealdialyse durchgeführt und versucht, das Flüssigkeits- und Elektrolytengleichgewicht zu erhalten.

Das Coma dauerte etwa 60 Stunden. Es traten Komplikationen im Verlauf ihrer Erholung auf, darunter auch eine Infektion der linken Lunge, die mit Antibiotika und physikalischer Therapie behandelt wurde.

Untersucht wurden Blut und Urin, Mageninhalt und Peritonealflüssigkeit. Die Untersuchungsmethode ist vom Autor nicht angegeben.

Die Blutuntersuchung auf Amitriptylin ergab bei der Aufnahme 10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, 18 Stunden später konnte kein Amitriptylin mehr nachgewiesen werden. Der Mageninhalt enthielt 1400 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, in 600 ml Urin waren 200 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ nachweisbar. Die Peritonealflüssigkeit ergab am 1. Tag einen Gehalt von 10 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$, am 2. Tag konnte nichts mehr nachgewiesen werden.

Somit waren trotz der Größe der aufgenommenen Dosis die Amitriptylin-Spiegel im Blut und in der Peritonealflüssigkeit verschwindend gering, im Blut und Urin, obwohl höher, trotzdem unbedeutend.

Diese Erfahrungen stützen die bereits früher beschriebene Ansicht, daß die Peritonealdialyse bei Patienten mit Amitriptylin-Vergiftung nutzlos sei. Die Behandlung sollte hauptsächlich in einer Stützung der Atmung und des Herz-Kreislauf-Systems bestehen.

Die Prognose ist wegen der hochliegenden L D 50 insgesamt gut.

Wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist, lag der toxische Spiegel von Amitriptylin im Blut bei 0,01 mg/100 ml und im Urin bei 0,2 mg/100 ml.

Tabelle 1 : Toxischer Spiegel von Amitriptylin in Blut und Urin.

Amitriptylin	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	-----	0,01	----
Urinspiegel (mg/100 ml)	-----	0,2	----

II. Amitriptylin

Tödliche Vergiftung mit Amitriptylin

(Sunshine 1963)

Allgemeines: Siehe I. Seite 4

Methoden: Zur Isolierung und zum Nachweis dieses Medikamentes wurden zwei verschiedene Methoden angewandt.

1. Modifiziertes Verfahren nach STAS-OTTO.
2. Direkte Extraktion des Mittels durch Chloroform.

Bei beiden Untersuchungen wurde die Dünnschichtchromatographie verwandt.

Material: Als Untersuchungsmaterialien standen Blut, Mageninhalt, Leber, Nieren, Gehirnsubstanz und Urin zur Verfügung.

Krankengeschichte:

Ein 25jähriger Mann, der innerhalb von 3 Tagen zwei Selbstmordversuche unternahm, stand seit dieser Zeit unter psychiatrischer Behandlung und erhielt verschiedene Medikamente. In den letzten 6 Monaten wurde er nur mit Amitriptylin behandelt. Eines Morgens lag der Patient tot neben seinem Bett. Auf seinem Nachttisch fand man eine Tablette LAROXYL à 25 mg sowie ein leeres Röhrchen, welches normalerweise 50 bis 100 Tabletten enthält.

Bei der Obduktion wurde keine anatomisch nachweisliche Ursache festgestellt. Außer 295 g unverdauter Speisen und einigen weißen undefinierbaren Substanzen im Mageninhalt lagen keine Abnormitäten vor.

Bei der Untersuchung des Mageninhaltes konnten weder Opiate, Phenothiazinderivate, Meprobamate, Barbiturate noch Gluthedimid nachgewiesen werden.

Die Untersuchung der weißen Partikel ergab, daß es sich um Amitriptylin handelte.

Ergebnis:

Die beiden oben genannten Techniken wurden bei Blutproben, Mageninhalt, Leber, Nieren, Gehirnschubstanz und Urin angewendet. Tabelle 2 zeigt die Verteilung von Amitriptylin in Blut, Urin und Organen.

Tabelle 2: Verteilung von Amitriptylin in Blut, Urin und Organen

	Direkte Extraktion	Direkte Extraktion nach Hydrolyse	Extraktion n. STAS-OTTO
Magen	20 mg/ 100 g	-----	100 mg/ 100 g
Blut	-----	0,04 mg/ 100 g	0,04 mg/ 100 g
Leber	-----	1,5 mg/ 100 g	-----
Niere	-----	0,5 mg/ 100 g	1,0 mg/ 100 g
Milz	-----	-----	5 mg/ 100 g
Urin	-----	-----	1,3 mg/ 100 g

Ob die Menge des eingenommenen Medikamentes ausreichend war, den Tod herbeizuführen, ist fraglich. Obwohl die obigen Werte niedrig liegen, kann man sie mit den Werten von ähnlichen Medikamenten vergleichen. Man könnte über sie ein besseres Urteil abgeben, wenn man vergleichbare Werte von Menschen zur Verfügung hätte, die auch mit diesem Medikament behandelt wurden. Da keine anatomischen Ursachen für den Tod vorlagen, möge man einstweilen noch die in der Tabelle angegebenen Konzentrationen mit Amitriptylin als verantwortlich für den Tod halten, insbesondere da die Werte für Blut und Urin höher sind als in dem unter I beschriebenen überlebten Fall.

Wie aus Tabelle 3 zu ersehen ist, lag also der letale Spiegel von Amitriptylin bei dem Patienten im Blut bei 0,04 mg/100 ml und im Urin bei 1,3 mg/100 ml

Tabelle 3: Letaler Spiegel in Blut und Urin

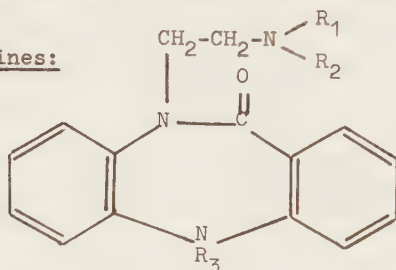
Amitriptylin	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	-----	-----	0,04
Urinspiegel (mg/100 ml)	-----	-----	1,3

III. Dibenzepin (Noveril)

Entdeckung und Bestimmung von Dibenzepin (Noveril) und seiner Metaboliten in Autopsiematerial.

(Bronchont, Lehner, Gauch und Rudin 1968)

Allgemeines:



Dibenzepin

10-(2 Dimethylaminoäthyl)-10-11-dihydro-5-methyl-5H-dibenzo-(b,c)1.4-dibenzepin-11 on

Dibenzepin ist unter dem Namen Noveril^R als Antidepressivum in die Therapie eingeführt. Akzidentelle und suizidale Intoxikationen mit letalem Ausgang veranlassen die Ausarbeitung von Methoden für den quantitativen Nachweis und die qualitative Bestimmung von Dibenzepin und seinen Metaboliten in Körperflüssigkeiten und Organen.

Material:

Zur Untersuchung standen Körperflüssigkeiten und Organe von drei Verstorbenen zur Verfügung.

Vorgeschichte:

Fall 1 35 J. ♀, 60 kg, vermutlich eingenommene Dosis 50 Tabletten Noveril mit je 80 mg = 4 g Dibenzepinhydrochlorid auf nüchternen Magen mit größeren Mengen von heißem Kaffee. Der Tod trat 1/2 bis 3/4 Stunden nach Einnahme ein.

Fall 2 46 J. ♂, 67 kg, vermutlich eingenommene Menge 60 Tabletten Noveril mit je 80 mg = 4,8 g Dibenzepinhydrochlorid nach dem Essen. Der Tod trat 1 bis 2 Stunden nach Einnahme ein.

Fall 3 44 J. ♀, vermutlich eingenommene Dosis 50 Tabletten Noveril mit je 80 mg = 4 g Dibenzepinhydrochlorid auf leeren Magen. Der Tod trat 2 bis 3 Stunden nach Einnahme ein.

Es konnten in keinem Fall therapeutische Maßnahmen irgendeiner Art getroffen werden, da ein Arzt jeweils erst nach dem Tod herbeigerufen wurde. Erbrechen wurde bei keinem der Verstorbenen festgestellt.

Methoden: Blut und Urin wurden mittels folgender Methoden untersucht:

I. Zur Extraktion und Isolation wurden folgende Methoden angewandt:

- a) Direkte Extraktion von Blut und Urin
- b) Extraktion aus Organen mit Methanol-Chloroform (1:2) zur quantitativen Detektion und zur halbquantitativen Bestimmung
- c) Extraktion aus Organen mit heißer Salzsäure zur quantitativen Bestimmung
- d) Extraktion aus Organen mit Aceton-Äthylacetat

- e) Klassische Methode nach STAS-OTTO
- f) Abgewandelte Methode nach STAS-OTTO
- II. Dünnschichtchromatographie
- III. Quantitative Bestimmungsmethode:
 - a) Halbquantitative Bestimmung durch Auswertung des Dünnschichtchromatogramms
 - b) Gaschromatographie. Bei dieser Methode wird jedoch die Empfindlichkeit des Nachweises dadurch verringert, daß sich die Gesamtkonzentration auf mehrere Metaboliten verteilt.

Ergebnisse:

Wie aus der Tabelle 4 zu ersehen ist, liegt die letale Dosis zwischen 4 und 4,8 g. Es wird aber auch von Fällen berichtet, bei denen die tödliche Menge niedriger liegt. Andererseits müssen Dosen, die 5 g überschreiten, nicht unbedingt zum Tode führen.

Die kritische Dosis scheint in jedem Fall vom Patienten selbst abhängig, seiner momentanen körperlichen Verfassung und der Zeit und Art der Einnahme der Tabletten.

Die Organuntersuchungen (siehe Tabelle 4) geben kein vollständiges Bild von der Ausbreitung und Verteilung des Dibenzepin im menschlichen Organismus. Jedoch zeigen die Ergebnisse der Untersuchungen mit Noveril an Mäusen, daß im Blut erheblich niedrigere Konzentrationen auftraten als in den Organen. (Michaelis 1967)

Tabelle 4

Konzentration des Dibenzepin und seiner Metaboliten
in Körperorganen und Körperflüssigkeiten.

	Fall 1 ♀ 35 J., 60 kg	Fall 2 ♂ 46 J., 67 kg	Fall 3 ♀ 44 J.
Vermutlich eingenommene Dosis	50 Noveril-Tabletten je 80 mg = 4 g Dibenzepin-HCL	60 Noveril-Tabletten je 80 mg = 4,8 g Dibenzepin-HCL	50 Noveril-Tabletten je 80 mg = 4 g Dibenzepin-HCL
Art der Einnahme	auf nüchternen Magen mit größeren Mengen heißem Kaffee	nach dem Essen	auf leeren Magen
Urin	nicht verfügbar	1,2 mg% 8,8 mg%	Urin nicht verfügbar
Blut	Dibenzepin Metabolit II	1,9 mg% 0	1,1 mg% 0
Leber	Dibenzepin Metabolit II	55 mg% 0	21 mg% 35,6 mg% 1,6 mg%
Gehirn	Dibenzepin Metabolit II	2,0 mg% 0	4,3 mg% Spuren
Niere	Dibenzepin Metabolit II	3,7 mg% 0	6,3 mg% 0,2 mg%
Magen	Dibenzepin	22 mg%	75 mg%
Dünndarm	Dibenzepin	88 mg%	43 mg%
Dickdarm	Dibenzepin	102 mg%	33 mg%

Tabelle 4 zeigt die Konzentration des Dibenzepin und seiner Metaboliten in Körperorganen und Körperflüssigkeiten.

Unter den Organen wurde die höchste Konzentration in der Leber gefunden. Nieren und Gehirn zeigen niedrigere Konzentrationen, die jedoch immerhin hoch genug waren, um bestimmt werden zu können. Das Ausmaß des Abbaues von Dibenzezin ist bei toxischen Dosen geringer als bei therapeutischen.

Nur in einem Vergiftungsfall war es möglich, Spuren von Abbauprodukten im Blut nachzuweisen. Bei den anderen Fällen wurde nur reines Dibenzezin nachgewiesen.

Obwohl Urin schnell und verlässlich qualitative Bestimmungen zuläßt, ist er zur Beurteilung der Schwere eines Vergiftungsfalles als Untersuchungsmaterial ungeeignet, da die Konzentration im Urin bei therapeutischen wie bei letalen Dosen gleich sein kann. Die Werte, die bei Leberuntersuchungen gefunden wurden, geben ein genaues Bild der Resorption. Die Konzentrationen reichen von 10 bis 60 mg pro 100 g Organgewicht.

Eine endgültige Aussage, ob Dibenzezin als therapeutische oder toxische Dosis eingenommen wurde, kann aufgrund einer Bestimmung des Dibenzezinspiegels im Blut gemacht werden.

Bei den Selbstmordfällen findet man normalerweise 1 bis 2 mg pro 100 ml im Blut, und zwar in unabgebauter Form.

Da die Blutwerte bei therapeutischen Dosen niedriger sind, können sie nicht mit Bestimmtheit durch die beschriebenen Methoden gefunden werden.

Die Empfindlichkeit des Nachweises wird noch dadurch verringert, daß sich die Gesamtkonzentration auf mehrere Metaboliten verteilt.

Wie die Tabelle 5 zeigt, lag der letale Spiegel im Blut zwischen 1,5 und 1,9 mg pro 100 ml und im Urin bei 1,2 mg pro 100 ml.

Tabelle 5

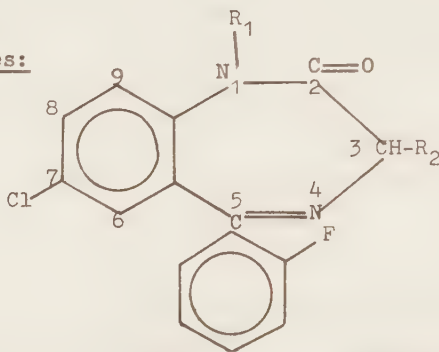
Dibenzepin	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	-----	----	1,5 - 1,9
Urinspiegel (mg/100 ml)	-----	----	1,2

IV. Flurazepamhydrochlorid.

Der Metabolismus von Flurazepamhydrochlorid und Benzodiazepin bei Mensch und Hund.

(Morton, Schwartz und Postma 1970)

Allgemeines:



Flurazepam

7-Chloro-1-(2-diäthyl-
aminoäthyl)-5-(2-fluoro-
phenyl)-1,3-dihydro-2H
1,4-benzodiazepin-2-on

Flurazepamhydrochlorid ist unter dem Namen Dalmane als Psycho-
pharmakon in die Therapie eingeführt. Die Synthese von C¹⁴
markiertem Flurazepam läßt eine gute Untersuchung von Absorption,
Verteilung, Biotransformation und Exkretion dieses Mittels zu.

Methode und Untersuchungsmaterial:

Es wurden radioaktiv markiertes und unmarkiertes Flurazepam-
hydrochlorid mit einer Aktivität von 2,10 µc/mg als Grundlage
für Untersuchungen am Menschen verwendet.

Als Versuchspersonen standen zwei Frauen zur Verfügung. Die eine Patientin, eine 57jährige, übergewichtige Frau (91 kg), wurde vor und während der Untersuchung mit 50 mg Hydrochlorthiazid pro die behandelt. Die andere Patientin war 61 Jahre alt, wog 73 kg, litt unter einer labilen Hypertension, war jedoch während der Untersuchung nicht behandlungsbedürftig.

Diese Frauen erhielten Flurazepamhydrochlorid in Form von Gelatinekapseln á 28 mg. Um die Diurese anzuregen, mußten sie während des ersten Tages alle zwei Stunden ein Glas Wasser trinken.

Als Untersuchungsmaterial wurden Urinproben zwischen 0 - 2 - 4 - 6, 6 - 9, 9 - 12 und 12 - 24 Stunden sowie an den darauffolgenden Tagen bis zum Ende des Versuchs gesammelt. Zitratblut wurde abgenommen vor der Untersuchung und nach 1, 2, 4, 7, 12 und 24 Stunden, weiterhin in 24-Stunden-Intervallen. Das Untersuchungsmaterial wurde auf Radioaktivität und mittels Dünnschichtchromatographie untersucht.

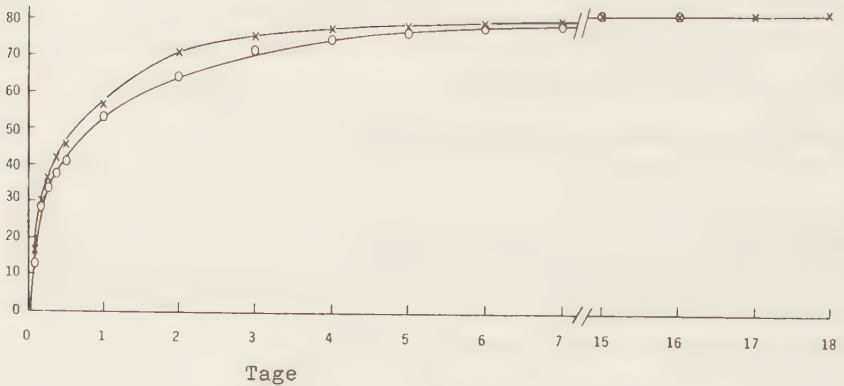
Ergebnisse:

Die Radioaktivität in Urin und Stuhl war bei beiden Versuchspersonen fast gleich. Mehr als die Hälfte des gegebenen C^{14} wurde während des ersten Tages im Urin aufgefunden, was bei jeder von beiden 81 % der Gesamtmenge ausmachte. Im Stuhl wurden bei der ersten Versuchsperson 9 %, bei der zweiten Versuchsperson 8 % gefunden. In Abbildung 1 erkennt man eine fast gleich hohe Radio-

aktivität in der Urinausscheidung der Versuchspersonen. Sie zeigt die kummulative C^{14} -Ausscheidung im Urin in Prozent der ausgeschiedenen Menge als Funktion der Zeit.

Abbildung 1: Kummulative C^{14} -Urinausscheidung nach oraler Gabe von 28 mg Flurazepamhydrochlorid, gemessen über die Radioaktivität im Urin der Versuchsperson 1 (O---O) und der Versuchsperson 2 (X---X).

Prozent der
Dosis



Im Plasma waren nach einer Stunde die höchsten Radioaktivitäten meßbar. Für die erste Versuchsperson fand sich 0,24 μg als Äquivalent für Flurazepam pro ml, für die zweite Versuchsperson

ein solches von $0,34 \mu\text{g}$ pro ml.

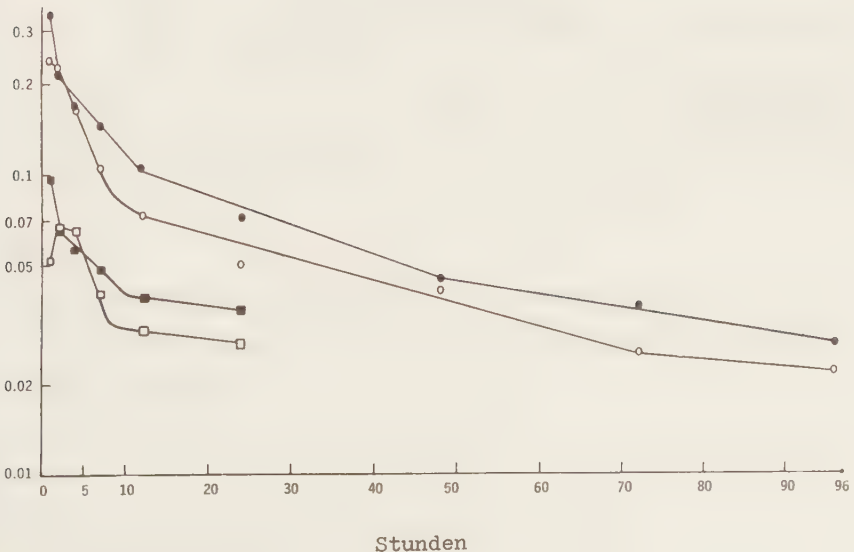
Dieser schnelle Anstieg im Serumspiegel zeigt eine schnelle Resorption der markierten Substanzen.

Die mit Äther extrahierten radioaktiven Substanzen zeigten eine deutlich niedrigere Aktivität als die des gesamten C^{14} . Wie die Abbildung 2 zeigt, nähert sich der Abfall der mit Äther extrahierten Substanz bei jeder Versuchsperson dem Abfall der gesamten C^{14} -Menge im Plasma.

Die Abbildung 2 zeigt den C^{14} -Spiegel in $\mu\text{g}/\text{ml}$ Plasma in Stunden.

Abbildung 2: Abfall des C^{14} -Spiegels im Plasma ausgedrückt in $\mu\text{g}/\text{ml}$ Plasma nach Gabe von 28 mg Flurazepamhydrochlorid bei Versuchsperson 1 (○) und 2 (●) sowie die Bestimmung des C^{14} -Spiegelabfalls nach Extraktion mit Äther bei Versuchsperson 1 (□) und 2 (■).

μg Flurazepam
pro ml Plasma



Es erscheint sinnvoll, nur im Plasma, wo man den höchsten C^{14} -Spiegel fand, nach Flurazepam und seinen Metaboliten zu suchen. Das nicht abgebaute Pharmakon konnte nur in den ersten Stunden im Plasma der ersten Versuchsperson festgestellt werden. Wie die Abbildung 2 zeigt, machte zu diesem Zeitpunkt der Anteil des nicht abgebauten Medikamentes nur ungefähr 1 % oder sogar weniger der gesamten C^{14} -Menge im Plasma aus.

Die Tabelle 6 zeigt Flurazepamspiegel im Plasma bei therapeutischer Dosis.

Tabelle 6:

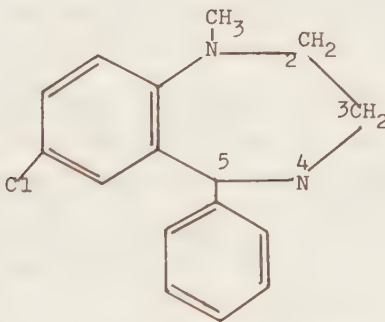
Flurazepam	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Plasmaspiegel (mg/100 ml)	0,024 - 0,034	----	----

V. Medazepam

Bestimmung von Medazepam (Nobrium) und Diazepam (Valium)
und ihrer Hauptabbauprodukte in Blut und Urin mit Hilfe
der Electron Capture Gas-Liquid Chromatographie.

(De Silva und Puglisi (1970))

Allgemeines:



Medazepam

7-Chloro-2,3 dihydro- 1-
methyl-5-Phenyl-1H-1,4-
benzodiazepin- Hydrochlo-
rid(1,2)

Medazepam ist unter dem Namen Nobrium als Psychopharmacon
in die Therapie eingeführt.

Methoden:

Die Bestimmung von Medazepam und seinen Metaboliten wurde mit
Hilfe von Dünnschicht- und Electron Capture Gas-Liquid Chromato-
graphie durchgeführt.

Untersuchungsmaterial:

Zwei Versuchspersonen erhielten eine und mehrere orale Gaben von 50 mg Nobrium. Untersuchungsmaterialien waren Blut und Urin.

Ergebnisse:

1. Verabreichung einer Einzeldosis:

Einer weiblichen Versuchsperson wurden 50 mg Nobrium (5 Tabletten á 10 mg) verabreicht. Blutentnahmen wurden vor der oralen Gabe durchgeführt und jeweils 1/2, 1, 2, 4, 8, 12 und 24 Stunden nach Einnahme des Mittels. Wie aus der Abbildung 3 zu sehen ist, wird Medazepam oral sehr schnell absorbiert. Der Höchstwert im Blut liegt bei 0,98 µg/ml und wird nach einer Stunde erreicht. Der Spiegel senkt sich dann sehr schnell auf niedrige Werte von 0,02 µg bis 0,03 µg/ml, die noch bis 24 Stunden nach Einnahme gefunden werden können.

Meßbare Werte von Abbauprodukten (Diazepam) zwischen 0,02 µg bis 0,04 µg/ml wurden ebenfalls 30 Minuten bis 24 Stunden nach der Einnahme gemessen.

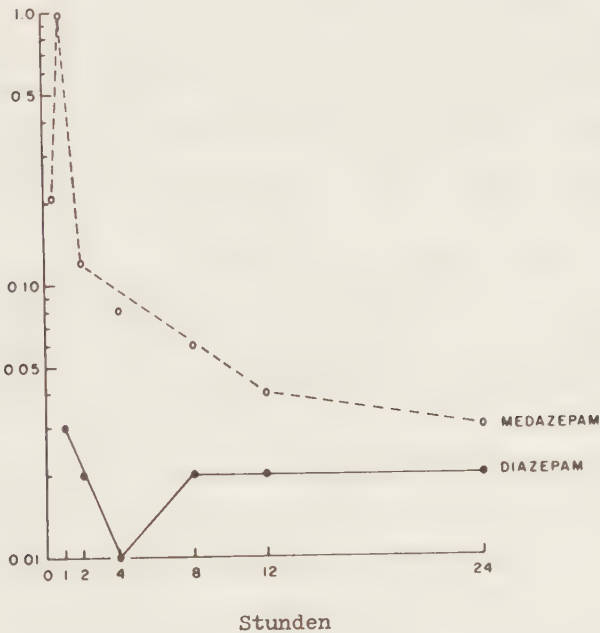
Im Urin wurden kaum Medazepam, N-Desmethyl-Medazepam, Diazepam und N-Desmethyl-Diazepam ausgeschieden.

Als Abbauprodukt war bei der Patientin vorwiegend Oxazepam im Urin zu registrieren.

Die Abbildung 3 zeigt den Medazepamspiegel und den Spiegel seines Metaboliten Diazepam im Blut.

Abbildung 3: Medazepamspiegel und Spiegel seines Metaboliten Diazepam nach Gabe einer Einzeldosis von 50 mg Nobrium.

Blutspiegel
in $\mu\text{g/ml}$



2. Mehrfache Gabe.

Einer männlichen Versuchsperson wurden in 4 Tagen je 50 mg (5 Tabletten á 10 mg) Nobrium im Abstand von 24 Stunden verabreicht. Blutentnahmen wurden vor der Gabe durchgeführt und jeweils 1/2, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 25, 48, 49, 72, 73 und 96 Stunden nach Einnahme des Mittels. Die Urinuntersuchung wurde vom Sammelurin von 24 Stunden über 4 Tage durchgeführt.

Wie die Abbildung 4 veranschaulicht, treten erst eine Stunde nach der Gabe meßbare Werte von Medazepam und seinen Hauptmetaboliten Diazepam und N-Desmethyl-Diazepam auf.

Nach 2 Stunden trat ein Maximalwert von 0,37 µg/ml Medazepam im Blut auf, der schnell auf 0,07 µg/ml abfiel und von der 12. bis 24. Stunde konstant blieb. Während dieser 24-Stunden-Periode zeigt Diazepam den gleichen Kurvenverlauf wie Medazepam (maximaler Blutwert 0,08 µg/ml nach 2 Stunden). Die N-Desmethyl-Diazepam-Konzentration zeigt dagegen einen ständigen Anstieg mit einem Maximum von 0,13 µg/ml nach 24 Stunden und blieb zwischen der 8. und 24. Stunde fast konstant auf 0,10 µg/ml.

Von der 2. bis 4. oralen Gabe wurden jeweils eine Stunde nach Einnahme im Blut Werte von 0,38 bis 0,58 µg/ml Medazepam festgestellt, die innerhalb von 24 Stunden auf nicht meßbare Werte absanken.

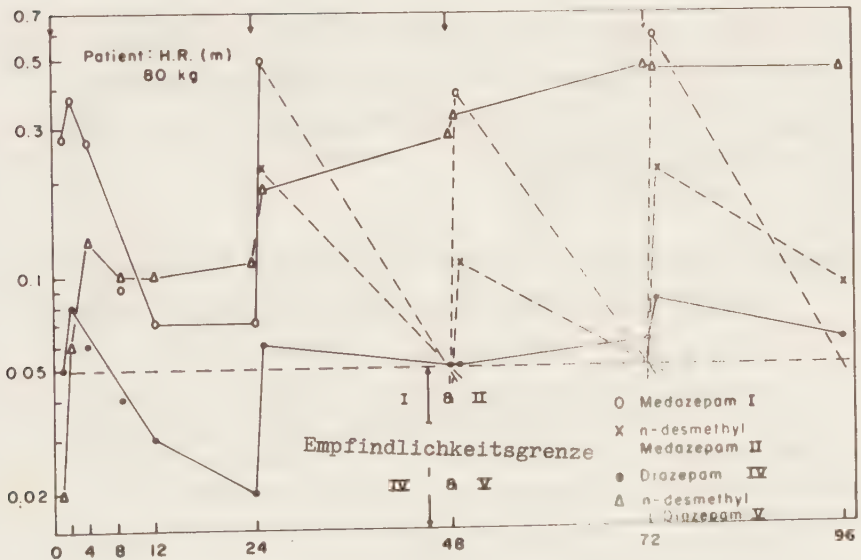
Dagegen liegt der Spiegel von Diazepam auf einem nahezu konstanten Wert von 0,05 bis 0,07 µg/ml während der 24- bis 96-Stunden-Periode. N-Desmethyl-Diazepam scheint dagegen zu kummulieren, da die Werte von 0,11 µg/ml in 24 Stunden auf 0,45 µg/ml in 96 Stunden anstiegen.

Die Abbildung 4 zeigt den Blutspiegel von Medazepam und den Spiegel seiner Hauptmetaboliten nach Gabe von Medazepam.

Abbildung 4: Blutspiegel von Medazepam und seinen Metaboliten nach Gabe von mehreren oralen Dosen von Nobrium.

Blutspiegel
in $\mu\text{g/ml}$

Dosis: 50 mg (5 x 10 mg Tablette)
jeweils beim Pfeil



Stunden nach erster Einnahme

Außerdem wurden jeweils eine Stunde nach Gabe Werte von 0,11 bis 22 µg/ml an N-Desmethyl-Diazepam festgestellt.

Die Oxazepam-Konzentration stieg 72 Stunden lang ständig an und stellte den Hauptanteil an Abbauprodukten im Urin.

Geringe Mengen von N-Desmethyl-Diazepam und 3-Hydroxy-Diazepam wurden im Urin ausgeschieden, betrugen aber nur 0,6 % der Gesamtdosis.

Die Gesamtmenge im Urin betrug annähernd 5,4 mg, das heißt, 2,7 % der Gesamtdosis (200 mg).

Weder N-Desmethyl-Diazepam noch Diazepam konnten noch in meßbaren Mengen im Urin gefunden werden.

Das Ergebnis dieser Untersuchungen mit Nobrium bei Menschen steht in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Schwartz und Carbone (1970), die C¹⁴ markiertes Medazepam für ihre Untersuchungen verwendet hatten.

Tabelle 7 zeigt den Blutspiegel von Medazepam nach Gabe von einmaliger und mehrmaliger therapeutischer Dosis.

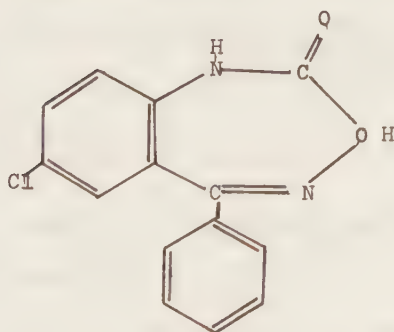
Medikament	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Medazepam Blutspiegel (mg/100 ml)	0,058 - 0,98	----	----

VI. Oxazepam

Absorption, Abbau und Ausscheidung von Oxazepam und seinen Derivaten.

(Walkenstein, Wiser, Gudmundsen, Kimmel und Corradino 1964)

Allgemeines:



Oxazepam

7-Chloro-2.3dihydro-1-methyl-5-phenyl-1-H-1.4-benzodiazepin-2-on

Oxazepam ist unter dem Namen Adumbran^R als Psychopharmakon in die Therapie eingeführt. Dieses Mittel wirkt antikonvulsiv und dämpfend auf das Zentralnervensystem und wird zur Behandlung von Angstzuständen verwendet.

Methoden:

Zur oralen Anwendung wurde C¹⁴ markiertes Oxazepam synthetisiert und mittels Colorimetrie, Papierchromatographie

und Fluorometrie im Urin nachgewiesen.

Untersuchungsmaterial:

Es wurden je 60 mg Oxazepam einer männlichen, gesunden Versuchsperson und einer weiblichen Versuchsperson, die an Anämie, rheumatischer Herzerkrankung und rheumatischem Fieber litt, verabreicht.

Die Tabelle 8 zeigt die Ausscheidung von Oxazepam in Plasma, Urin und Stuhl, und zwar in $\mu\text{g/ml}$, beim Urin in % der Dosis und beim Stuhl ebenfalls in % der eingenommenen Dosis.

Tabelle 8: Verteilung von Oxazepam beim Menschen nach Gabe von 60 mg

Stunden	Plasma		Urin		Stuhl
	VP I	VP II	VP I	VP II	VP II
	Oxazepam		Oxazepamgluc.		Oxazepam
1		o		o	...
1,5	0,39				...
2	1,11	o	0,18	0,12	...
4	2,08	0,68		2,02	...
8	1,49	0,62		7,30	...
10			1,56		...
11				23,06	...
24	1,19	0,47	9,51	24,81	...
28	0,88			26,50	...
31					10,9
32	0,63			29,20	...
35				30,93	...
48	0,36	0,23	17,86	35,44	...
60					20,9

Verteilung des Oxazepam beim Menschen

Ergebnisse:

Wie aus der Tabelle 8 zu ersehen ist, wurde ein Maximalwert von Oxazepam im Plasma nach 4 Stunden festgestellt, welcher bis annähernd 48 Stunden bei beiden Versuchspersonen vorhanden war. Nur bei der weiblichen Versuchsperson wurden zusätzlich zu unverändertem Oxazepam Glucuronide im Plasma vorgefunden.

Der Urin beider Versuchspersonen enthielt nur Glucuronide. Der Stuhl der männlichen Versuchsperson enthielt nur unverändertes Oxazepam.

Tabelle 9 zeigt den Oxazepam-Plasma-Spiegel nach therapeutischer Dosis.

Tabelle 9:

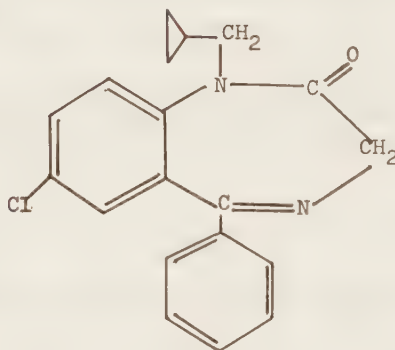
Oxazepam	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Plasmaspiegel (mg/100 ml)	0,208	----	----

VII. Prazepam

Prazepamabbau bei Menschen.

(Dicarlo, Viau, Epps, Haynes und Plains 1970)

Allgemeines:



Prazepam

7-Chloro-1-cyclopropyl
methyl-5-phenyl-2,3-
dihydro-1H-1,4-benzo-
diazepin-2-on

Der neue Benzodiazepin-Tranquilizer wird zur Behandlung verschiedener Arten von Angstzuständen verwendet und ist im allgemeinen gut verträglich. Man untersuchte die Pharmakodynamik und die Biotransformation von Prazepam bei Menschen.

Dabei wurden besonders das Verhältnis von Aufnahme und Ausscheidung des Mittels im Hinblick auf die Dosis beobachtet.

Untersuchungsmaterial:

Es wurden radioaktiv markiertes und unmarkiertes Prazepam in Form von Gelatine kapseln zu je 25 mg verabreicht.

Als Untersuchungsmaterial wurden Blutproben abgenommen im Abstand von 1, 2, 4, 6, 8, 10, 24 und 48 Stunden, Gesamturin und Stuhl von 48 Stunden.

Zur Untersuchung standen 5 Männer im Alter von 28 bis 55 Jahren zur Verfügung. Nach klinischer Untersuchung und Feststellung des Gesundheitszustandes mußten die Männer eine Nacht lang fasten und erhielten am nächsten Morgen je eine Kapsel Prazepam.

Methode:

Das Untersuchungsmaterial wurde auf Radioaktivität und mittels Dünnschichtchromatographie untersucht.

Ergebnisse:

Wie aus den Tabellen 11 bzw. 12 zu ersehen ist, schwankte die Konzentration der radioaktiven Substanz im Blut beträchtlich. Von der 6. bis 24. Stunde nach Verabreichung von Prazepam blieb die Konzentration im Blut konstant.

In dieser Zeitspanne betrug die Menge des C^{14} Prazepams 2,3 bis 2,7 % (0,11 - 0,13 $\mu\text{g/ml}$) der Gesamtdosis, 70 % dieser C^{14} Substanz waren nicht abgebaut.

Umrechnung der in Tabelle 11 gegebenen Werte:

Die Umrechnung der Tabelle 11 (Prozent der Dosis) in Tabelle 12 ($\mu\text{g/ml}$) wurde wie folgt durchgeführt:

Tabelle 12 : C¹⁴-Spiegel im Blut nach Verabreichung von C¹⁴-Praezepam in $\mu\text{g pro ml}$ Blut

VP = Versuchsperson
F = Frei
GG = an Glucuronid gebunden
Ge = Gesamt

Zeit in Stunden	µg pro ml														Durchschnitt	
	VP M.B.		VP D.S.		VP I.H.		VP L.K.		VP T.S.							
	F	GG	Ge	F	GG	Ge	F	GG	Ge	F	GG	Ge	F	GG		Ge
1	-	-	-	-	-	909	903	912	-	-	-	-	-	902	906	903
2	-	-	-	-	-	906	904	911	-	-	-	-	902	902	906	901 ⁺ 901
4	902	902	903	-	-	906	903	909	903	901	904	911	904	915	905 ⁺ 902	907 ⁺ 903
6	904	903	908	91	905	915	906	903	909	913	904	917	913	904	917	909 ⁺ 901
8	906	903	910	909	905	914	905	902	907	911	905	916	910	906	916	900 ⁺ 9008
10	909	904	913	912	905	918	906	902	908	908	903	911	910	903	912	909 ⁺ 901
24	908	903	911	909	904	913	905	904	909	909	902	911	919	902	910	908 ⁺ 9006
48	907	-	908	907	904	911	906	-	906	911	-	91	908	901	910	907 ⁺ 9004
																901 ⁺ 9006

1. Umrechnung des Gewichtes der Versuchsperson von Pfund in Kilogramm.
2. Berechnung der gesamten Blutmenge einer Versuchsperson, wobei pro kg Körpergewicht 65 ml Blut angenommen wurden.
3. Umrechnung der in der Tabelle angegebenen Prozente der Gesamtdosis in μg .
4. Die Berechnung von $\mu\text{g/ml}$ erfolgte aus der Kenntnis der Gesamtblutmenge und der Gesamtmenge der Substanz im Blut jeder Versuchsperson durch Division.

Wie aus der Tabelle 13 bzw. 14 zu ersehen ist, betrug die mittlere Ausscheidung in 24 Stunden 14 % (3,47 mg) und in 48 Stunden 22 % (5,44 mg) der gegebenen Dosis.

Tabelle 13: Prazepam Ausscheidung im Urin, ausgedrückt in Prozent der Dosis. (Originaltabelle)

Zeit in Stunden	VP M.B.	VP D.S.	VP I.H.	VP L.K.	VP T.S.	Durchschnitt
0-4	0,38	0,10	1,04	0,03	0,23	$0,36 \pm 0,18$
4-8	3,38	1,65	2,99	2,71	3,33	$2,81 \pm 0,31$
8-12	0,58	3,15	1,12	1,40	2,31	$1,71 \pm 0,46$
12-24	17,99	7,66	2,22	8,90	8,24	$9,00 \pm 2,54$
24-48	8,03	8,85	7,15	7,17	8,31	$7,90 \pm 0,33$
0-24	22,33	12,56	7,37	13,04	14,11	$13,88 \pm 2,41$
0-48	30,36	21,41	14,52	20,21	22,42	$21,78 \pm 2,54$

Tabelle 14: C¹⁴-Ausscheidung im Urin nach C¹⁴-Prazepam-
verabreichung, ausgedrückt in mg.

VP = Versuchsperson

Zeit in Stunden	mg					
	VP M.B.	VP D.S.	VP I.H.	VP L.K.	VP T.S.	Durchschnitt
0-4	0,09	0,02	0,20	0,007	0,05	0,09 ± 0,04
4-8	0,84	0,41	0,74	0,67	0,82	0,70 ± 0,07
8-12	0,14	0,78	0,28	0,35	0,57	0,42 ± 0,10
12-24	4,49	1,91	0,55	2,22	2,06	2,20 ± 0,63
24-48	2,00	2,21	1,78	1,79	2,07	1,97 ± 0,08
0-24	5,58	3,14	1,84	3,26	3,52	3,47 ± 0,60
0-48	7,59	5,35	3,63	5,05	5,60	5,44 ± 0,63

Nur 7 % (1,75 mg) der radioaktiv markierten Substanz erschien nach 48 Stunden im Stuhl.

Drei der Versuchspersonen schieden kein Prazepam im Urin aus.

Als einziges Abbauprodukt wurde Desalkylprazepam gefunden, welches 19 bis 50 % g der Gesamtmenge der radioaktiven Substanz betrug.

Van der Kleijn (1969) beobachtete eine langsame und verzögerte Absorption von Diazepam und nahm an, daß die Ursache dafür in einer Bindung im Intestinaltrakt zu sehen ist. Diese Erklärung wurde auch durch den ständigen Anstieg der Blutradioaktivität über 6 Stunden nach oraler Einnahme von C¹⁴-Prazepam bestätigt.

Neben einer verzögert ansteigenden Blutradoaktivität konnte man außerdem noch einen zeitlich besonders langsam verlaufenden Clearanceprozeß feststellen.

Die Halbwertszeit von C^{14} -Prazepam wurde auf annähernd 78 Stunden geschätzt. Dieser Gesamtwert enthält zwei Komponenten:

nämlich 120 Stunden Halbwertszeit des ungebundenen Anteils und 36 Stunden Halbwertszeit des Glucuronideanteils.

Diese Meßwerte zeigen auf, daß an Glucuronide gebundene Medikamente vorwiegend im Urin gefunden werden, obwohl ungebundene Metaboliten im Blut dominieren.

Diese langsame Elimination der Prazepammetaboliten läßt einen aktiven enterohepatischen Kreislauf vermuten, der für Benzodiazepinderivate charakteristisch ist.

Die langsam einsetzende Aktivität läßt auf die Absorptionsrate schließen.

Die Blutclearance und die Ausscheidungswerte lassen eine verlängerte therapeutische Aktivität vermuten, insbesondere weil zwei der intermediären Metaboliten (Desalkyl-Prazepam und Oxazepam) eine beruhigende Wirkung gezeigt haben.

Eine weitere quantitative Betrachtung zeigte, daß Prazepam mehr aktiv sein kann je nach der Stärke seiner Umwandlung in 3-Hydroxy-Prazepam, während N-Alkyl-Oxazepam mehr antikonvulsiven und muskelrelaxierenden Charakter hat als Desalkyl-Prazepam.

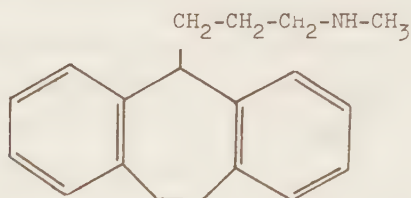
Tabelle 15 zeigt den Prazepamspiegel im Blut nach Einnahme einer therapeutischen Dosis.

Prazepam	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Blutspiegel (mg/100 ml)	0,011 - 0,013	----	----

VIII. Protriptylin

Plasmaspiegel und Ausscheidung von C¹⁴Protriptylin beim Menschen
(Charlamps und Johanson 1967)

Allgemeines:



Protriptylin

5-(Methylaminopropyl)-5H-
dibenzo(a,d)-cyclohepten

Die Triptyline gehören zu der Klasse der Antidepressiva. Protriptylin zeichnet sich durch raschen Wirkungseintritt aus, wobei es bei gleicher therapeutischer Dosis den übrigen Triptylinen in seiner Wirkung deutlich überlegen ist. Trotz relativ häufiger Anwendung in der Psychiatrie liegen bislang wenig Arbeiten vor, die sich mit der Absorption und Ausscheidung dieses Medikamentes beim Menschen befassen.

Methode und Untersuchungsmaterial:

Protriptylin wurde C^{14} radioaktiv markiert. Seine spezifische Aktivität betrug $2 \mu C/mg$.

Dieses C^{14} Protriptylin wurde zwei gesunden jungen Menschen verabreicht.

Versuchsperson A (95,5 kg) erhielt eine orale Dosis von 50 mg mit einer Aktivität von $54,3 \mu C$.

Versuchsperson B (60 kg) nahm 45 mg C^{14} Protriptylin mit einer Aktivität von $37,9 \mu C$ ein.

In beiden Fällen war das Medikament in 50 ml Wasser gelöst und wurde nach 12stündiger Fastenzeit verabreicht.

In den ersten 24 Stunden nach Einnahme wurden Urinproben über einen Dauerkatheter abgenommen. Nach Entfernung des Katheters wurden beide Personen angewiesen, ihren 24-Stunden-Urin während der folgenden 20 Tage zu sammeln.

Bei Versuchsperson A wurden 21 Tage lang in bestimmten Abständen und bei Versuchsperson B 27 Tage lang Blutproben abgenommen.

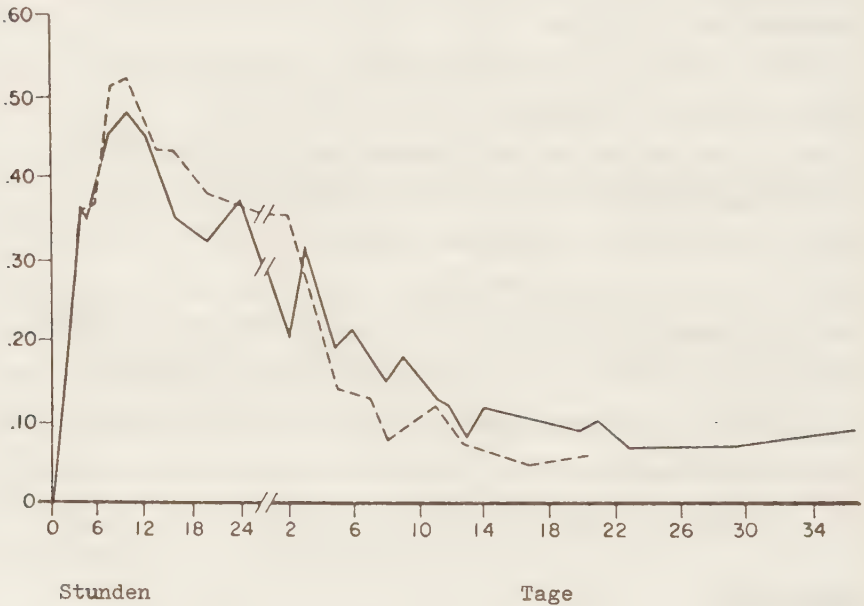
Die Radioaktivität wurde mittels eines Szintillationsspektrometers bestimmt.

Ergebnisse:

Die Abbildung 5 gibt die Radioaktivität im Plasma in Abhängigkeit zur Zeit bei den Versuchspersonen A und B wieder.

Abbildung 5: Radioaktivität im Plasma in Abhängigkeit von der Zeit bei den Versuchspersonen.

Prozent
der Dosis



Prozent der Radioaktivität pro Liter Plasma nach oraler Gabe von C^{14} Protriptylin.

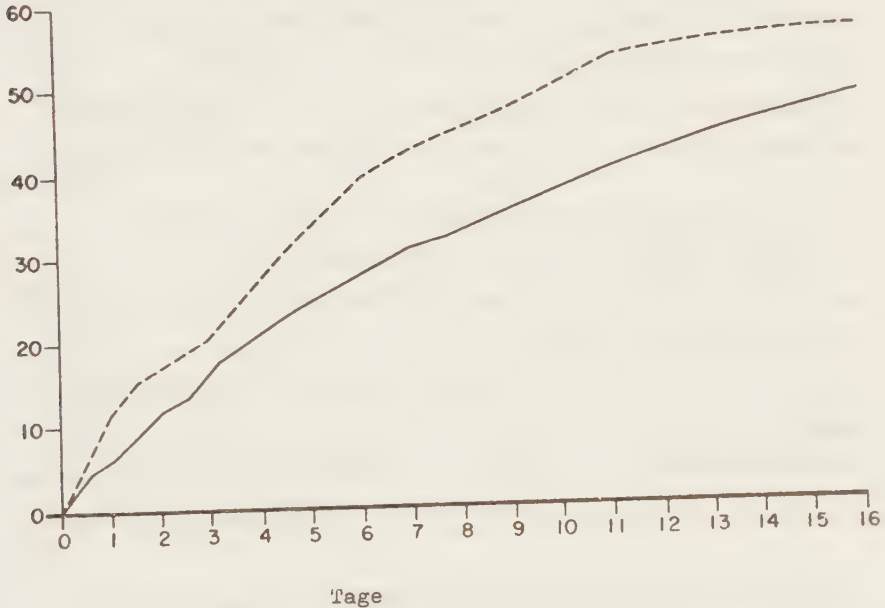
(Pat. A: durchgehende Linie, Pat. B: gestrichelte Linie)

Die Abbildung 6 zeigt die Ausscheidung von radioaktiven Substanzen im Urin.

Abbildung 6: Ausscheidung radioaktiver Substanzen im Urin nach Gabe von C^{14} Protriptylin in kummulativer Darstellung.

(Pat. A: durchgehende Linie, Pat. B: gestrichelte Linie)

Prozent der Dosis



Wie die Abbildung 6 veranschaulicht, konnten schon einige Stunden nach Einnahme des Medikamentes signifikante Werte der Radioaktivität im Urin beider Versuchspersonen nachgewiesen werden.

Für Person A betrug die im Urin ausgeschiedene Radioaktivität nach 4 Tagen rund 22 %, nach 8 Tagen etwa 33 % und nach 16 Tagen rund 48 %.

Für Person B lag der Anteil der Radioaktivität 4 Tage nach Einnahme ungefähr bei 27 %, nach 8 Tagen betrug die Radioaktivität 45 %, um nach 16 Tagen einen Wert von 57 % zu erreichen.

Die Menge der im Stuhl nachgewiesenen radioaktiven Substanzen ist gering und zeigt, daß dieser Weg der Ausscheidung ohne wesentliche Bedeutung ist.

Wie aus der Abbildung 5 zu entnehmen ist, erreichten die beiden Individuen innerhalb der ersten 6 Stunden nach Einnahme Werte der Radioaktivität von über 0,35 % pro Liter Plasma.

Das Maximum der Radioaktivität zeigte sich bei beiden Versuchspersonen zwischen 6 und 12 Stunden nach Einnahme des Mittels.

Bei Versuchsperson A stellte man einen Wert von 0,47 % pro Liter Plasma fest (= 0,203 mg/ml Plasma).

Für Person B betrug der Höchstwert der Radioaktivität 0,53 % pro Liter Plasma (= 0,238 mg/100 ml Plasma).

Im Falle A fiel die Radioaktivität bis zum 20. Tag nach Einnahme auf rund 0,05 % pro Liter Plasma ab.

Im Falle B waren noch 34 Tage nach Verabreichung des Medikamentes radioaktive Werte von über 0,05 % pro Liter Plasma festzustellen.

Das relativ verzögert auftretende Maximum der Radioaktivität im Plasma ist auf eine nur geringe Resorption im oberen Gastrointestinaltrakt zurückzuführen, da das Medikament vorwiegend in den unteren Dünndarmabschnitt resorbiert wird.

Der Weg über das lymphatische System, der vorwiegend bei fettlöslichen Substanzen beobachtet wird, scheidet als Erklärung für den verspäteten Anstieg der Plasmakonzentration aus, da die Triptyline wasserlöslich sind.

Eine vorübergehende Speicherung in der Leber mit nur langsamer Abgabe ins Blut ist außerdem für das späte Erscheinen des Höchstwertes der Radioaktivität im Plasma mitverantwortlich.

Die Tabelle 16 zeigt den Plasmaspiegel von Protriptylin bei therapeutischer Dosis.

Tabelle 16:

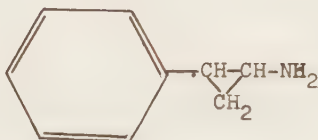
Protriptylin	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Plasmaspiegel (mg/100 ml Serum)	0,203 - 0,238	----	----

IX. Tranylcyprominsulfat.

Einfluß des Urin-pH auf die Ausscheidung von Tranylcyprominsulfat.

(Turner, Young und Paterson 1967)

Allgemeines:



Tranylcyprominsulfat

Trans (1)-
2-phenylcyclo-
propylam

Tranylcyprominsulfat wird als Psychopharmacon in der Therapie verwendet.

Methode:

Der pH-Wert des Urin ist ein entscheidender Faktor für die Ausscheidungsgeschwindigkeit von Amphetamin. Ein damit verwandtes Amin ist das Tranylcyprominsulfat, für das ein auf der Fluoreszenzmethode basierendes Bestimmungsverfahren für Urin entwickelt wurde.

Diese Methode wurde zuerst für rein qualitative Bestimmung verwendet, später jedoch fand man heraus, daß sie aufgrund der linearen Beziehung von Fluoreszenzaktivität und der Konzentration von 0,1 bis 40 µg/ml Urin auch zur qualitativen Bestimmung

verwendet werden kann.

Obgleich Tryptamin und Tyramin die Fluoreszenz von Tranlycyprominsulfatin in bestimmten Konzentrationen abschwächten, so beeinflussen die genannten Amine doch diese Nachweismethode für Tranlycyprominsulfat nicht erheblich, und obgleich es möglich war, erwies es sich doch als unnötig, diese Substanzen vorher abzutrennen.

In früheren Untersuchungen bei drei Patienten, denen eine orale Dosis von 20 mg Tranlycyprominsulfat gegeben wurde, zeigte es sich, daß das Medikament innerhalb von 2 Stunden im Urin erscheint, und zwar mit einer maximalen Ausscheidungsrate zwischen der 2. und der 6. Stunde, und daß es zwischen 12 und 16 Stunden verschwindet. Die Ausscheidung von Tranlycyprominsulfat während der ersten 24 Stunden nach Verabreichung lag zwischen 1 % und 5 %. Im Sammelurin von 12 Patienten, die eine tägliche Dosis von 10 bis 12 mg des Mittels erhielten, konnten nur geringe Mengen von weniger als 1 $\mu\text{g/ml}$ Tranlycyprominsulfat nachgewiesen werden. Eine Ausnahme bildete ein Patient, der 24 Stunden vorher während eines Selbstmordversuches eine unbekannte Menge eingenommen hatte; bei ihm lag die Konzentration bei 1,04 $\mu\text{g/ml}$.

Untersuchungsmaterial:

Um zu bestimmen, ob die Ausscheidung von unverändertem Tranlycyprominsulfat vom pH-Wert des Urins abhängig ist, erhielten 4 gesunde Versuchspersonen 20 mg dieses Mittels in Tabletten-

form, zwei mal im wöchentlichen Intervall. Während der nächsten 16 Stunden wurde in 2-Stunden-Intervallen der Urin gesammelt und der Inhalt von unverändertem Tranlylcyprominsulfat mit Hilfe der Fluoreszenzmethode bestimmt (Turner, Young und Scowen 1969). Im ersten Fall wurde der Urin mit Hilfe von Ammoniumchloridtabletten während des gesamten Experimentes auf einem pH-Wert von 5 gehalten.

Im zweiten Fall wurde der Urin mit Hilfe von Natriumbicarbonat-tabletten auf einen pH-Wert von 0,8 gebracht.

Tabelle 17: Ausscheidung von unverändertem Tranlylcyprominsulfat im Urin in Prozent der Dosis, 16 Stunden nach Einnahme von 20 mg des Mittels bei den 4 Personen bei einer Acidität von pH 5 und einer Alkalität von pH 8.

Versuchspersonen	Sauer	Alkalisch
1	5,8	1,1
2	7,6	1,1
3	11,2	1,7
4	7,7	0,9

Ergebnisse:

Wie aus der Abbildung zu ersehen ist, liegt die Menge des ausgeschiedenen, unveränderten Tranylcyprominsulfat bei alkalischem Urin nach 16 Stunden bei 1 % der Gesamtmenge, ist aber bei saurem Urin bis auf 8 % erhöht.

Die maximale Ausscheidungsgeschwindigkeit liegt ungefähr bei $46 \mu\text{g}/\text{min}$, während sie bei alkalischem Urin nur $0,25 \mu\text{g}/\text{min}$ beträgt.

Trotz der geringen Menge von Tranylcyprominsulfat im Urin zeigt der Unterschied der Ausscheidungsgeschwindigkeit, daß es wichtig ist, den pH-Wert im Urin von Patienten, die eine Überdosis des Mittels eingenommen haben, zu erniedrigen.

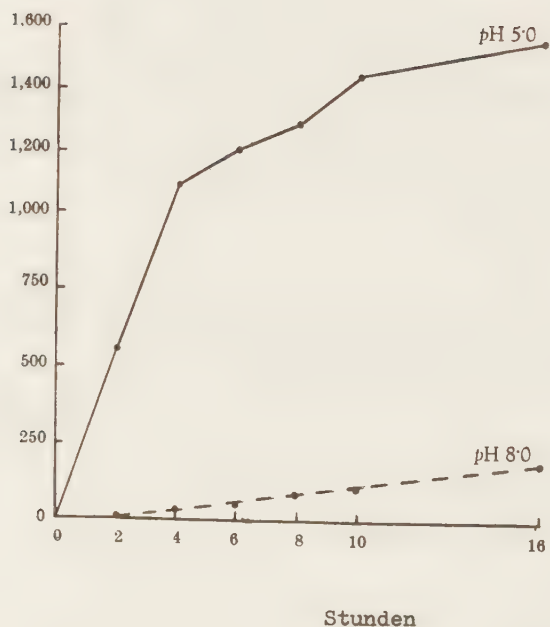
Es ist möglich, daß die Ausscheidungsgeschwindigkeit der Metaboliten auf gleiche Weise erhöht wird.

In Anbetracht der Toxizität von Tranylcyprominsulfat ist bei Patienten mit basischem Urin Vorsicht geboten, da hier die Wirkung des Mittels erhöht und verlängert ist.

Die Abbildung 7 zeigt die kummulative Ausscheidung von Tranylcyprominsulfat bei einer Versuchsperson.

Abbildung 7: Die kummulative Ausscheidung von Tranlycypromin-sulfat innerhalb von 16 Stunden nach Einnahme von 20 mg des Mittels bei einer Acidität von pH 5 und einer Alkalität von pH 8 im Urin.

Ausgeschiedene
Menge in μg



Um festzustellen, ob Tranlycyprominsulfat auch in Form von Glucuroniden vorliegt, werden Urinproben von Patienten, die das Medikament erhalten, und Kontrollen eines Patienten, der das Mittel nicht erhalten hat, abgenommen, über Nacht bei 37° mit Glucuronidase bebrütet und am nächsten Morgen auf Tranlycyprominsulfat

untersucht. Dabei zeigt sich, daß etwa 8 % einer gegebenen Menge von Tranlylcyprominsulfat in unveränderter Form innerhalb von 16 Stunden auch bei niedrigem PH ausgeschieden wird und daß ein weiterer kleiner Anteil als Glucuronid vorliegt.

Diese Beobachtungen stimmen mit den Berechnungen von ALLEVA (1963) überein, der nur 4 % von C¹⁴ markiertem Tranlylcyprominsulfat in gebundener Form fand.

Tranlylcyprominsulfat	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Urinspiegel (mg/100 ml)	-----	0,1	----

D) Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit werden 9 Berichte aus der angelsächsischen Literatur ausgewertet; es handelt sich um Psychopharmaca, die hinsichtlich ihrer Blut- und Urinkonzentration untersucht werden.

Die Ergebnisse sollten tabellarisch im Sinne einer Ergänzung der Tabelle für Blutspiegelwerte von Winek (1971) zusammengefaßt werden.

In den folgenden Schlußtabellen sind die einzelnen Ergebnisse zusammengefaßt.

Blutspiegel (mg/100 ml)

Medikament	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Amitriptylin (Laroxyl)	-----	0,01	0,04
Dibenzepin (Noveril)	-----	----	1,5 - 1,9
Flurazepam	0,024 - 0,034	----	----
Medazepam (Nobrium)	0,058 - 0,098	----	----
Oxazepam	0,028	----	----
Prazepam	0,011 - 0,014	----	----
Protriptylin	0,203 - 0,236	----	----

Von den insgesamt 9 Medikamenten wurden nur bei 3 Autoren Aussagen über die absoluten Ausscheidungsmengen im Urin gemacht.

Diese Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle zusammengefaßt.

Urinkonzentration (mg/100 ml)

Medikament	Therapeutisch	Toxisch	Letal
Amitriptylin (Laroxyl)	-----	0,2	1,3
Dibenzepin (Noveril)	-----	-----	1,2
Tranlycyprominsulfat	-----	0,1	----

Mit diesen Ergebnissen kann vorliegende Arbeit dazu beitragen, durch Vergleich von Blut- und Urinspiegeln bei therapeutischer, toxischer und letaler Dosis verschiedener Psychopharmaca derartige Vergiftungen rasch zu erkennen, um sie optimal behandeln zu können.

Literatur:

- ALLEVA, J.J. J.med. Chem. 6, 621 (1963)
Zit. TURNER, P., J.H. YOUNG and
J. PATERSON (1967)
- ARNOLD, O.H. und K. KRYSPIN-
EXNER Klinische Erfahrungen mit dem
Antidepressivum Protriptylin
Wien.med.Wschr. 49, 883 (1964)
- BRONCHON, R., H. LEHNER,
R. GAUCH and O. RUDIN The detection and determination
of dibenzepine and its metaboli-
tes in autopsy material. Arch.
Toxicol. 24, 249 (1969)
- CHARLAMPOUS, K.D. and
P.C. JOHANSON Studies von C¹⁴ protriptyline in
man: Plasmalevels and excretion.
Journ. of new drugs 7, 93 (1967)
- DICARLO, F.J., J.P. VIAU,
J.E. EPPS, L. HAYNES and
M. PLAINS Prazepam metabolism by man.
Clin. Pharmac. Therap. 11, 890
(1970)
- LEHNER, H., R. GAUCH und
W. MICHAELIS Zum Stoffwechsel von 5-Methyl-
10 β -dimethylaminoäthyl-10,11-di-
hydro-11-OxO-5 H-dibenzo-(b,c)
(1,4)-dibenzepin II: Isolierung
und Identifizierung von im Urin
ausgeschiedenen Metaboliten bei
Mensch und Tier.
Arzneimittelforsch. 17, 185
(1967)

MICHAELIS, W.

Zum Stoffwechsel von 5-Methyl-10 β -dimethylaminoäthyl-10,11-dihydro-11-OxO-5-H-dibenzo (b,c) (1,4)-di-benzepin-HCL.II: Resorption, Verteilung in den Organen und Ausscheidung der C¹⁴-markierten Substanz beim Tier.
Arzneimittelforsch. 17, 181 (1967)

OREPOULOS, D.G. and
S. LAL

Recovery from massive amitriptylin overdose. Lancet 2, 221 (1968)

SCHWARTZ, M.A. and
J.J. CARBONE

Biochem. Pharmacol. 19, 343 (1970)
Zit. DE SILVA, F.A.F. and C.V. PUGLISI (1970)

SCHWARTZ, M.A. and
E. POSTMA

Metabolism of flurazepam a benzodiazepine, in man and dog.
Pharmac. Sci. 59, 1800 (1970)

DE SILVA, F.A.F. and
C.V. PUGLISI

Determination of medazepam (nobrium), diazepam (valium) and their major biotransformation products in blood and urine by electron-capture-gas-liquid-chromatographie.
Analyt. Chem. 42, 1726 (1970)

SUNSHINE, I.

A fatal case of poisonig with
amitriptyline

Nature 199, 1103 (1963)

TURNER, P., J.H. YOUNG
and J. PATERSON

Influence of urinary ph on the excretion of tranlylcypromine sulfate. Nature 215, 881 (1967)

TURNER, P., J.H. YOUNG
and E.F. SCOWEN

J. Pharm. Pharmacol 18, 550
(1966)

Zit. TURNER, P., J.H. YOUNG and
J. PATERSON (1967)

VAN DER KLEIJN, E.

Kinetics of distribution and metabolism of diazepam and chlor-diazepoxide in mice, Arch. Int. Pharmacodyn. 178, 193 (1969)

WALKENSTEIN, S.S., R. WISER,
C.H. EDMUNDSEN, R.A. CORRADINO
and H.B. KIMMEL

Absorption and metabolism of
oxazepam and its succinate
half-ester.

J. Pharmac. Sci. 53, 1181 (1964)

WINEK, C.I.

A role for hospital pharmacist
in toxicology and drug blood
level information.

Am.J.Hosp.Pharm. 28, 351 (1971)

Herrn Prof. Dr. Dr. E. Weinig danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut, für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. Dr. Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, ihre große Hilfsbereitschaft und den jederzeit so freundlich erteilten Rat.

Lebenslauf

Als Sohn des Arztes Dr. med. Djafar Chamsa und seiner Ehefrau Adgas, geborene Mosdafabi, wurde ich, Mir Bagher Chamsa, am 4. 7. 1935 in Teheran/Iran geboren.

Nach Absolvierung einer sechsklassigen Volksschule und zwei Jahren Oberschule in Teheran setzte ich meine Oberschulabildung in Weidhofen a.d. Ips/Niederösterreich fort und legte meine Reifeprüfung am dortigen Bundesrealgymnasium am 19. 10. 56 ab. Anschließend begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität Wien, das ich an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen fortsetzte. Am 15. 6. 63 legte ich mein Physikum und am 18. 11. 66 mein Staatsexamen an der selben Universität mit Erfolg ab. Nach vorgeschriebener zweijähriger Medizinalassistentenzeit in den Städtischen Krankenanstalten Nürnberg, der Klinik Martha Maria Nürnberg und der Unfallklinik Dr. Erler in Nürnberg habe ich meine Approbation am 30. 4. 1969 erhalten. Seit 16. 5. 1969 bin ich als Assistenzarzt an der 2. Chirurgischen Klinik der Städtischen Krankenanstalten Nürnberg tätig, wo ich meine chirurgische Facharztausbildung beenden möchte.

Nürnberg, Juni 1972

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990